

CINTHYA BRILLANTE CARDINOT

**HIPERADRENOCORTICISMO EM CÃES: DA FIOPATOGÊNIA AO
TRATAMENTO**

Monografia apresentada na Escola de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Residência em Medicina Veterinária.

Área de concentração: Clínica Médica de Pequenos Animais.

Preceptor: Prof. Dr. Rubens Antônio Carneiro.

**Escola de Veterinária da UFMG
Belo Horizonte - MG
2011**

Ficha Catalográfica

Monografia intitulada “Hiperadrenocorticismo em cães: da fisiopatogenia ao tratamento”, de autoria de Cinthya Brillante Cardinot, defendida e aprovada em ____/____/____ pela banca examinadora:

Prof. Dr. Rubens Antônio Carneiro (presidente)

Profª. Dra Adriane Pimenta da Costa Val Bicalho

Profª. Dra. Fabíola Oliveira Paes Leme

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Antônio e Tania por tudo que tem feito por mim e por confiarem sempre nesta minha escolha de vida.

Ao meu namorado Carlos Maurício que sempre me apóia, me incentiva, me faz crescer como ser humano e que nos dias bons e nos ruins sempre é esta pessoa maravilhosa, desde o primeiro dia em que o vi .

À minha irmã Cibelle por sempre me alegrar.

Ao Médico Veterinário Dr Ragnar Franco Schamall pois sempre que fico as voltas com um caso difícil é a primeira pessoa que me vem à cabeça e sempre tão gentilmente nunca me nega auxílio. Você continua sendo mesmo tão longe agora o meu exemplo.

Aos meus animais Pingo, Batman, Babby, Bebeta, Safira, Dudu e Tuniko que por mais que muitas vezes eu me torne ausente em alguns momentos, sempre me recebem com imenso amor.

Aos meus amigos que aqui deixarei... amo muito vocês. E tenho certeza que nos encontraremos nestes caminhos loucos da vida.

E aos “meus” animais abandonados. Foi uma honra conhecer e cuidar de vocês enquanto mais precisavam... pois é nisto que vou basear minha profissão. Num amor incondicional que recebi de cada um de vocês. Amei tanto vocês... e espero que quem sabe...um dia... nos encontremos num lugar melhor.

AGRADECIMENTOS

À Deus por existir e me ajudar a dar um passo de cada vez ao rumo do desconhecido de forma tão segura.

Aos meus pais e irmã por serem minha base e por me darem tanto amor.

Ao Carlos Maurício meu amor, por ser exatamente como é. E por implantar em mim minhas tão sonhadas asas.

Ao Prof. Rubens por ser uma pessoa extremamente dedicada, um orientador que no decorrer desta nossa história juntos tornou-se um grande amigo. Só tenho a agradecer!!!

Aos Professores Adriane, Fabíola e Júlio pelo carinho, amizade e orientação.

Aos Médicos Veterinários Antônio, Eliana, Gleidice, Júnia, Luiz e Paula pelo aprendizado.

A minha amiga Jankerle pela cumplicidade, pelo exemplo de dedicação, força e paixão pelo trabalho. E ainda pela verdadeira amizade, te amo muito! Ainda nos veremos muito se Deus quiser!

A minha amiga Karen que me faz tanta falta! Te amo! Você é uma grande guerreira! E vamos à luta!!

Aos “meus” Residentes I Artur, Guilherme e Sílvia por toda amizade que fizemos, pela luta na tentativa de melhorarmos algo em que acreditávamos. Vocês são MARAVILHOSOS e com certeza serão e já são excelentes profissionais. Adoro vocês!

Aos meus companheiros residentes os quais tenho cada um de vocês como um exemplo de força, dedicação e amor. Todos nós somos vencedores por vislumbrarmos um dia um mundo melhor no qual teremos orgulho de dizermos: - Nós Vencemos!! AMO MUITO VOCÊS.

Aos bolsistas Hérrik, Sheila e Silene por todo amor e dedicação aos nossos pacientes.

Aos enfermeiros Ailton e Cleide... sem palavras...que vocês sirvam de exemplo para as novas gerações que estão chegando de como é levar amor ao trabalho.

SUMÁRIO

RESUMO.....	11
ABSTRACT.....	14
1. INTRODUÇÃO.....	16
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	16
3 CONCLUSÕES.....	35
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFIAS.....	35

RESUMO

O Hiperadrenocorticismo ou síndrome de Cushing é um distúrbio associado ao excesso de cortisol sistêmico, que pode ser de origem endógena ou exógena. Considerada como uma das endocrinopatias mais comuns nos cães, pode ser classificada como hipófise dependente, adrenal dependente ou iatrogênica. Os sinais clínicos clássicos incluem; polidipsia, poliúria, polifagia, dilatação abdominal, alopecia, piodermatite, dificuldade respiratória e letargia. Os exames clínicos e laboratoriais, ultrassonográficos e radiológicos podem auxiliar no diagnóstico. Quando não tratado pode acarretar sequelas como Diabetes Melitus, hepatopatias, infecções, alterações cardíacas, musculoesqueléticas e dermatopatias.

Palavras Chaves: cães, cortisol, Síndrome de Cushing, sinais clínicos.

ABSTRACT

Hyperadrenocorticism or Cushing's syndrome is a disorder associated with excess systemic cortisol, which can be endogenous or exogenous origin. Regarded as one of the most common endocrinopathies in dog, can be classified as dependent on pituitary, adrenal dependent or iatrogenic. The classic signs include: polydipsia, polyuria, polyphagia, abdominal enlargement, alopecia, pyoderma, difficulty breathing and lethargy. Clinical and laboratory, ultrasound imaging may help in diagnosis. Used medical treatment and or surgery and if left untreated can lead to sequelae such as diabetes mellitus, liver diseases, cardiac, musculoskeletal and skin diseases.

Key- words: cortisol, clinical signs, dog, Cushing's syndrome.

1. INTRODUÇÃO

O hiperadrenocorticismo canino (HAC) é uma afecção comum em cães e desenvolve-se mais rotineiramente em animais de meia idade a idosos, aparentemente sem predileção sexual, porém a doença devido a tumores de adrenais são mais diagnosticadas em fêmeas (Feldman, 1997; Bichard e Sherding, 1998). Cães com menos de 20Kg tendem a apresentar o hiperadrenocorticismo hipófise dependente (HHD) e os com os de menor peso tendem a ter o hiperadrenocorticismo adrenal dependente (HAD) devido a tumores de adrenal (Feldman,1997).

A maioria dos animais apresenta sinais que progridem lentamente e que muitas vezes são confundidos pelos proprietários como sinais de envelhecimento até que estes se tornem extremamente graves. Estes sinais são sequelas de combinações dos efeitos gliconeogênicos, lipolíticos, catabolismo protéico, imunossupressores e antiinflamatórios dos glicocorticóides (Feldman, 1997; Bichard e Sherding, 1998). Altos níveis de cortisol de forma contínua afetam todos os tecidos corpóreos devido as suas múltiplas ações resultando no desenvolvimento da combinação clássica de lesões e sinais

clínicos, que incluem: polidipsia, poliúria, polifagia, dilatação abdominal, alopecia, piodermatite, dificuldade respiratória, astenia muscular, e letargia (Muller, 1985; Feldman, 1997; Nelson, 1998).

Em geral, 85 a 90% de cães com HAC espontâneo ocorre devido a produção excessiva de ACTH pela glândula pituitária, geralmente resultantes de neoplasia.

Esses tumores são funcionais e 50% deles podem desenvolver sintomas neurológicos. Os outros 10 a 15% remanescentes são devidos à neoplasia ou hiperplasia adrenal. Um pequeno número de animais pode apresentar simultaneamente neoplasia pituitária e adrenal. Dentre as raças mais acometidas destacam-se Poodles, Boxers, Terriers, Dachshunds e Beagles (Nelson, 1998).

Este trabalho teve como objetivo apresentar os principais pontos do hiperadrenocorticismo contribuindo assim para melhor elucidação da doença.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Anatomia e fisiologia adrenal

As glândulas adrenais se situam próximo à junção toracolombar, são retroperitoneais e,

em geral, de localização craniomedial ao rim correspondente (Nelson, 1998).

As adrenais são embriológica, morfológica e funcionalmente separáveis em duas partes distintas: o córtex e a medula adrenal. A medula é responsável pela produção de adrenalina e noradrenalina; o córtex é tipicamente dividido em três zonas: glomerulosa, fasciculada e reticular:

- Zona glomerulosa: corresponde a 25% do córtex e produz mineralocorticóides, principalmente aldosterona. É a zona mais externa sendo que a síntese de aldosterona é regulada primariamente pelo sistema renina-angiotensina e concentrações séricas de potássio.
- Zona fasciculada: corresponde a 60% do córtex sendo a mais espessa das três camadas adrenocorticais. Sintetiza glicocorticóides, principalmente cortisol.
- Zona reticular: corresponde a 15% do córtex produzindo uma pequena quantidade de glicocorticóide e principalmente andrógenos.

As zonas fasciculada a reticulada, são reguladas primariamente pelo hormônio adrenocorticotróficos (ACTH), que atua

estimulando a conversão do colesterol em cortisol (Feldman, 1997).

2.2 Glicocorticóides

Os glicocorticóides sintetizados pela zona reticular e fasciculada afetam o organismo em várias situações. Estão envolvidos com a estimulação da gliconeogênese e glicogênese pelo fígado e músculo, supressão da absorção celular periférica e utilização da glicose plasmática, promoção do catabolismo protéico e das gorduras, estimulação da eritrocitose, supressão das respostas inflamatórias e do tecido linfóide, manutenção da pressão sanguínea, inibidores da síntese e antagonistas da vasopressina no néfron distal. São antagonistas periféricos aos efeitos da insulina (Feldman, 1997; Nelson, 1998).

Sua secreção é controlada, em parte, pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, por meio de uma retroalimentação negativa. As secreções de ACTH e fator liberador de corticotrofina (CRH) são influenciadas pelas variações diárias do nível de cortisol (Feldman, 1997; Nelson, 1998).

2.2.1 Regulação da secreção de glicocorticóides

O centro de liberação do hormônio CRH está localizado na parte anterior do núcleo

paraventriculares no interior do hipotálamo, que exerce controle sobre a secreção de ACTH pela hipófise anterior. O ACTH, por sua vez, exerce controle sobre a secreção de cortisol pela adrenal. O cortisol completa o ciclo por afetar o controle exercido pelos hormônios hipotalâmicos e hipofisários (Feldman, 1997; Nelson, 1998).

A secreção de ACTH é aumentada em resposta ao estresse e hipoglicemia e devido à alimentação em humanos e animais e tem pouca ação sobre a secreção adrenocortical dos mineralocorticóides e esteróides andrógenos. Alterações como dor, trauma, hipóxia, hipoglicemia aguda, cirurgia e pirógenos podem estimular a secreção de ACTH e cortisol (Feldman, 1997).

2.3 Mineralocorticóides

Os rins são os sítios primários da retenção de sódio após liberação de aldosterona, que promove a reabsorção ativa de sódio, cloretos e água, bem como a secreção de potássio nos túbulos coletores e em muitos tecidos epiteliais, inclusive a mucosa intestinal, glândulas salivares, glândulas sudoríparas e rins. No túbulo contorcido proximal ocorre a reabsorção de sódio (Na) e cloro (Cl) e a reabsorção de Na, trocando pelo potássio (K), no túbulo contorcido distal (Feldman, 1997).

A liberação pela zona glomerulosa do córtex da adrenal é influenciada pelo sistema renina-angiotensina e pelos níveis plasmáticos de potássio. O ACTH e o Na têm pouca influência sobre a liberação de aldosterona (Feldman, 1997).

A renina é secretada pelas células do aparelho justaglomerular renal quando ocorre estimulação dos receptores de estiramento em resposta à hipotensão ou a baixa perfusão renal, ou pela estimulação dos receptores de Na e Cl na mácula densa. É também liberada pela estimulação do nervo simpático e é inibida pela angiotensina II, hormônio antidiurético (ADH), hipertensão e aumento da reabsorção de Na pelos túbulos renais (Feldman, 1997; Nelson, 1998).

A renina age sobre o angiotensinogênio, uma alfa-2 globulina produzida pelo fígado, transformando-o em angiotensina I. Esta é hidrolisada em angiotensina II por uma enzima conversora. A angiotensina II leva a uma poderosa vasoconstrição e estimula a secreção de aldosterona pela zona glomerulosa (Feldman, 1997; Nelson, 1998).

2.4 Etiopatogenia

O HAC canino pode ser classificado como hipófise dependente, adrenal dependente ou iatrogênica. O hiperadrenocorticismismo hipófise dependente (HHD) tem sido associado com adenocarcinomas de pituitária que sintetiza e secreta ACTH em excesso levando a uma hiperplasia adrenal bilateral secundária promovendo uma alta estimulação da liberação do cortisol pelas adrenais. Este é responsável por 80 a 85% dos casos de hiperadrenocorticismismo (Feldman, 1997; Bichard e Sherding, 1998; Nelson, 1998).

Os tumores adrenais são responsáveis pelos outros 10 a 15% dos casos de hiperadrenocorticismismo espontâneo nos cães. Os adenomas e os carcinomas são as neoplasias mais comumente identificadas (Feldman, 1997; Nelson, 1998). O tumor adrenocortical induz a produção excessiva de cortisol que inibe a produção de corticotropina no hipotálamo, inibindo a produção de ACTH pela hipófise. Na ausência de ACTH a adrenal contra-lateral cessa a produção de cortisol acarretando em hipoplasia e atrofia da mesma (Bichard e Sherding, 1998; Nelson, 1998).

2.5 Sinais clínicos

Os sinais clínicos são muitos e variados. Podem estar relacionados com a

compressão ou invasão de neoplasias pituitária ou adrenal, porem a maioria dos sintomas estão relacionados com a produção excessiva de cortisol. Altos níveis de cortisol afetam todos os tecidos corpóreos devido as suas múltiplas ações. Estes sinais dependem da idade do animal e do tipo corporal, do poder de observação do proprietário e da causa do hiperadrenocorticismismo (Feldman, 1997).

2.5.1 Sistema tegumentar

Nesta afecção o catabolismo protéico fica exacerbado oque acarreta em a atrofia colagênica. A pele torna-se então fina e inelástica e assim as veias ficam proeminentes e facilmente são visualizadas. Devido a esta alteração a pele pode vir a apresentar estrias. A cicatrização fica extremamente lenta devido a inibição da proliferação dos fibroblastos (Muller et al, 1985).

A calcinose cutânea pode ser encontrado nesta afecção, ocorre pois os glicocorticóides tem uma leve ação mineralocorticóide o que leva a retenção de cálcio, não só na pele mas como em outros órgãos como brônquios e rins (Muller et al, 1985).

Estes animais podem apresentar

hipotricose e alopecia este fenômeno acontece tanto pelo catabolismo protéico que impede que os pêlos cresçam quanto pelo efeito inibidor do cortisol da fase anagênica do folículo piloso, esta alopecia fica mais evidente nas regiões do flanco e abdome. Existe alteração na quebra da gordura esta acumula-se nas glândulas sebáceas levando a formação de comedões. A hiperpigmentação cutânea pode ocorrer devido a doença crônica da pele. O abaulamento abdominal ocorre devido a um somatório de fatores destacando-se a perda de elastase cutânea, hepatomegalia devido ao acúmulo de gordura hepática e atrofia da musculatura esquelética como consequência da ação proteolítica do cortisol (Muller et al, 1985).

2.5.2 Sistema urinário

Nos caninos a ingestão de água é em média de 40 a 60 ml por quilo/dia podendo ser considerado normal até 100ml por quilo/dia, nos animais com HAC esta ingestão pode estar aumentada em até dez vezes (Nelson, 1998).

Os altos níveis de glicocorticóides reduzem a reabsorção tubular da água através do aumento da taxa de filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal e através da inibição da ação do hormônio antidiurético

(ADH), levando a um quadro de polidipsia com poliúria compensatória (Feldman, 1997; Nelson, 1998).

2.5.3 Sistema Respiratório

Estes cães geralmente apresentam sinais de angústia respiratória devido ao aumento da deposição de gordura no tórax, juntamente com a astenia dos músculos respiratórios e ainda pela elevada pressão aplicada sobre o diafragma devido ao acúmulo de gordura do abdômen e hepatomegalia acentuando assim a dificuldade respiratória. As complicações respiratórias do hiperadrecorticismo incluem respiração ofegante, broncopneumonia, mineralização e fibrose distrófica e tromboembolismo pulmonar (Feldman, 1997; Nelson, 1998).

2.5.4 Sistema Endócrino

As cadelas intactas com Hiperadrecorticismo param de ciclar ou mantem-se em anestro prolongado e os cães machos geralmente apresentam testículos pequenos e flácidos. Pode ocorrer aumento do clitóris resultante da hipersecreção andrógenos adrenais (Feldman, 1997; Nelson, 1998).

Os glicocorticóides tem efeitos antiinsulínicos o que leva ao animal apresentar-se com baixas de ATP pois a

glicose não pode ser transportada para o interior da célula, levando a uma polifagia na tentativa de aumentar a quantidade de glicose circulante na corrente sanguínea (Feldman, 1997; Nelson, 1998).

Devido a este efeito insulino resistente dos glicocorticóides uma parcela dos animais com Hiperadrecorticismo podem apresentar diabetes melito, porém apenas cerca de 5% dos cães destes cães apresentam esta afecção de modo evidente (Feldman, 1997; Nelson, 1998).

2.5.5 Sistema Músculo-Esquelético

As anormalidades músculo-esqueléticas são comuns no HAC canino, devido a atrofia dos músculos esqueléticos e fraqueza, que está mais pronunciada sobre a cabeça, ombros, coxas e pelve. Apresentam dificuldade de subir escadas, pular, com tolerância ao exercício reduzida. A fraqueza tem sido reportada em 75 a 85% dos cães com HAC (Muller et al, 1985).

Cães mais velhos podem desenvolver doença articular degenerativa e artrites com claudicação, osteoporose e osteomalácia, com ou sem a presença de fraturas. O quadro crônico pode exacerbar problemas comuns, como a ruptura do ligamento cruzado anterior e luxação de patela

(Nelson, 1998).

2.5.6 Sistema Nervoso

Geralmente estão associados ao crescimento e expansão do tumor hipofisário no hipotálamo e tálamo. O quadro neurológico pode aparecer dias ou meses após o diagnóstico de HAC. Os sinais clínicos mais comuns são estupor, demência, compressão da cabeça, marcha lenta, andar em círculos, alterações de comportamento, convulsões e ataxia (Feldman, 1997; Nelson, 1998).

2.6 DIAGNÓSTICO

A suspeita clínica pode surgir durante a anamnese ou através de achados clínicos e laboratoriais compatíveis com pacientes com hiperadrenocorticismo. Como exames complementares avalia-se o hemograma; urinoanálise com cultura, determinação das enzimas hepáticas, testes da função hepática, cálcio, fósforo, sódio, potássio, colesterol, glicemia, proteína plasmática total, albumina plasmática, e bilirrubinas (Kaplan et al, 1995). Além dos testes com base no sangue e na urina, deve ser realizada a ultra-sonografia e a radiografia abdominal nestes cães e gatos (Feldman, 1997; Nelson, 1998).

2.6.1 Exames Laboratoriais

2.6.1.1 Hemograma

Os achados mais comumente encontrados é hemograma de estresse que caracteriza-se por leucocitose com neutrofilia sem desvio a esquerda e em muitos casos com desvio a direita, eosinopenia e linfopenia. A produção elevada de cortisol leva a neutrofilia devido a desmarginização destas células a linfopenia ocorre devido a linfocitólise causada pelo esteroide enquanto que a eosinopenia é causada pelo sequestro medular dos eosinófilos (Kaplan, et al, 1995; Kerr, 2003).

2.6.1.2 Perfil Bioquímico

As alterações compatíveis com hiperadrecorticismo são o aumento da fosfatase alcalina (FA) pois uma de suas isoenzimas é esteróide estimulada. A FA-corticóide-induzida é a única enzima que aparece tanto nos cães que recebem administração exógena de glicocorticóides quanto nos cães que apresentam excessiva liberação endógena de glicocorticóide. Aumento da ALT devido à congestão e hepatomegalia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia devido à má metabolização das gorduras. A uréia pode estar diminuída devido à diurese provocada pelos glicocorticóides. O estímulo da lipólise

por glicocorticóides provoca elevação nas concentrações sanguíneas de lipídeos e colesterol. Noventa por cento dos cães com hiperadrecorticismo apresentam-se com as concentrações plasmáticas elevadas para o colesterol. O aumento da diurese pode acarretar hipofosfatemia, porém os eletrólitos não se alteram normalmente (Kaplan, et al, 1995; Kerr, 2003).

2.6.1.3 Urinálise

Na urinálise devido a poliúria e a polidipsia a densidade normalmente é encontrada em valores menores que os de referência (Kaplan, et al, 1995). Aproximadamente 50% dos animais com hiperadrecorticismo apresentam infecções do trato urinário porém estes animais não demonstram os sinais clínicos característicos como polaquiúria, estrangúria e hematúria acredita-se ser devido a ação antiinflamatória da cortisona (Feldman, 1997; Nelson, 1998).

2.6.1.4 Hormônio Tireoideano

Os níveis basais da tiroxina estão geralmente diminuídos nos casos de hiperadrecorticismo canino (aproximadamente em 70% dos casos). Esses níveis esporadicamente baixos são o resultado da ação dos glicocorticóides e,

geralmente, não indicam hipotireoidismo concomitante. O hiperadrecorticismo crônico (iatrogênico ou de ocorrência natural) suprime a secreção de TSH pela pituitária, levando a um hipotireoidismo secundário. Altera-se, também, a ligação do hormônio tireóideo com as proteínas plasmáticas, aumentando o metabolismo do hormônio da tireóide. Os testes de resposta ao TSH são usualmente normais. Quando o HAC é corrigido, os níveis dos hormônios tireoideanos retornam ao normal (Kaplan, et al, 1995).

2.6.2 Diagnóstico por imagem

A ultra-sonografia abdominal pode evidenciar massas na adrenal, assim como a tomografia computadorizada pode ser importante na identificação de tumores na pituitária (Feldman, 1997).

2.6.3 Testes laboratoriais

2.6.3.1 Teste de supressão com dexametasona

O teste da supressão com dexametasona é utilizado para a confirmação do diagnóstico de HAC espontâneo (Feldman, 1997; Bichard e Sherding, 1998; Nelson, 1998). Utiliza-se dexametasona, um glicocorticóide sintético, por não interferir em radioimunoensaios que medem o

cortisol sanguíneo, não fazendo reação cruzada com testes de cortisol (Feldman, 1997).

a) Teste de supressão com baixa dose de dexametasona

Este teste tem sido usado como o teste diagnóstico inicial para confirmar HAC espontâneo.

Procedimento: Obtém-se pela manhã uma amostra de sangue em jejum para a determinação do cortisol plasmático basal e então administra-se dexametasona na dose de 0,01mg/Kg IV. Coleta-se amostras de sangue após 4 e 8 horas para a determinação da concentração plasmática de cortisol. Em cães normais, a concentração plasmática de cortisol decresce dentro de 2 a 3 horas e persiste por até 8 horas, por inibir a secreção de ACTH hipofisário. Cães normais apresentam concentração de cortisol plasmático menor que 1,4 µg/dL 4 e 8 horas após (Feldman, 1997; Isidori et al, 2003).

Fundamento: Tumores adrenocorticais funcionais secretam excesso de cortisol e independem do controle o ACTH, já causando uma supressão na liberação de ACTH pela hipófise. Dessa forma, a administração de dexametasona em um cão

com tumor adrenocortical não afetará a concentração plasmática de cortisol nas horas subseqüentes à administração, que deve ser igual ou maior que 1,4 µg/d (Feldman, 1997; Isidori et al, 2003).

A secreção de ACTH por tumores hipofisários causa uma hiperplasia adrenocortical devido à estimulação crônica e excessiva do córtex adrenal. Uma hipófise anormal não responde ao feedback negativo do cortisol. A administração de baixa dose de dexametasona neste caso causa um grau variável de supressão do cortisol plasmático num período após administração, não sendo mais suprimido após 8 horas de aplicação. Em cães com HHD ocorre uma supressão variável do cortisol após 4 horas, apresentando valores menores que 1,4 µg/dL, mas após 8 horas a concentração de cortisol plasmático encontra-se tipicamente maior que 1,4 µg/dL. Resultados entre 1,0 e 1,4 µg/dL não garantem o diagnóstico de HAC e o clínico deve se basear em outras informações para o correto diagnóstico. Assim como no teste de estimulação com ACTH, este teste pode ser enganoso. Aproximadamente 22 e 33% dos casos falham na demonstração da supressão de cortisol após 4 e 8 horas, respectivamente (Feldman, 1997; Isidori et al, 2003).

A ausência da supressão é considerada

como um resultado não-específico, podendo ser tanto HHD quanto HAD (Feldman, 1997; Bichard e Sherding, 1998; Nelson, 1998).

Os resultados desse teste podem ser afetados por drogas anticonvulsivantes concomitantes, estresse e glicocorticóides exógenos (Nelson, 1998).

b) Teste de supressão com alta dose de dexametasona

Procedimento: Mesmo da dose baixa, porém utilizando 0,1 mg/Kg de dexametasona por via intravenosa (IV). Considera-se supressão quando a concentração plasmática de cortisol for menor que 50% da concentração basal 4 ou 8 horas após a administração ou menor que 1,4 µg/dL 4 ou 8 horas após (Feldman, 1997; Al Saaid et al, 1998; Nelson, 1998).

Fundamento: É utilizado para a diferenciação entre HHD e HAC (Feldman, 1997; Al Saaid et al, 1998; Bichard e Sherding, 1998; Nelson, 1998).

O HHD resulta de uma excessiva e crônica secreção de ACTH pelo tumor que pode potencialmente ser suprimido pela dexametasona em doses altas. Este teste não causa supressão do cortisol em cães com

tumor adrenocortical, enquanto que 75% dos cães com HHC apresentam supressão. Não se sabe porque alguns cães com HDP são extremamente resistentes à supressão com dexametasona (Feldman, 1997).

2.6.3.2 Concentração do cortisol basal plasmático

A determinação de cortisol basal plasmático não tem valor diagnóstico, cerca de 50% dos cães com HAC espontâneo apresentam níveis dentro da faixa de normalidade. A média das concentrações basais de cães com HAC estão significativamente acima da média de cães normais, mas os resultados ainda se encontram dentro da faixa de normalidade. Pois a liberação dos hormônios ocorre durante todo o dia, originando picos na concentração plasmática de cortisol. Essas flutuações explicam a ampla variação nos valores normais de cortisol plasmático basal (0,5 a 6,0 µg/dL) (Feldman, 1997).

2.6.3.3 Teste de estimulação com ACTH

Esse teste é um artifício muito utilizado para diferenciação do HAC iatrogênico do endógeno, sendo também utilizado para monitorar a terapia com mitotane, pois é o único capaz de avaliar a reserva adrenocortical e fornecer informação correta da eficiência do tratamento. Cães

com HHD apresentam hiperplasia da adrenal secundária à estimulação cronicamente excessiva pela ACTH. As adrenais hiperplásicas têm a capacidade de sintetizar quantidades excessivas de cortisol. Cães com tumores adrenocorticais funcionais (adenomas e carcinomas) possuem capacidade similarmente anormais de síntese do cortisol. Animais com HHD e HAD têm o potencial para resposta exagerada ao ACTH (Feldman, 1997, Bichard e Sherding, 1998; Nelson, 1998).

O teste pode começar a qualquer hora do dia com amostra de soro obtida antes e uma ou duas horas após o injeção de ACTH, na dependência de qual ACTH foi utilizado. Em cães com hiperadrenocorticismo, a resposta ao ACTH é exagerada. Tal prova é realizada, com a colheita de sangue antes e 2 horas após a administração de 2,2 UI de ACTH porcino gel/Kg P.V.IM. Também pode ser utilizado o ACTH sintético, na dose de 0,25 mg/cão/IV, coletando-se o sangue antes e 1 hora depois em cães (Feldman, 1997; Nelson, 1998).

Valores normais da concentração basal de cortisol encontram-se na faixa de 0,5 a 6 ug/dl e os valores após estimulação variam de 6 a 17 ug/dl. Valores pós-estimulação entre 17 e 22 ug/dl são usualmente considerados no limite superior e valores

acima de 22 ug/dl são consistente com HAC (Feldman, 1997).

Respostas anormais, em que o valor posterior é maior que o normal é evidência de HAC, mas não auxilia na diferenciação entre HHD e a neoplasia Adrenal (Feldman, 1997; Nelson, 1998).

Se o cortisol pré-ACTH estiver normal ou aumentado e o pós-ACTH for normal, ele não exclui o HAC. Se o paciente estiver apresentando sinais clínicos do distúrbio, o teste de estimulação pelo ACTH deve ser repetido semanas ou meses após ao primeiro teste, ou deve-se efetuar um teste de supressão com dexametasona; visto que a resposta ao teste não é 100% sensível nem 100% específico. Se o cortisol pré-ACTH estiver normal ou aumentado, e o pós ACTH for anormalmente alto, confirma-se o hiperadrecorticismo e a presença de uma glândula adrenal capaz de responder ao ACTH. Isto entretanto não diferencia o HHD da neoplasia adrenal (Feldman, 1997; Nelson, 1998).

Se houver aumento significativo do cortisol pré-ACTH e pequeno ou nenhum aumento pós-ACTH, sugere-se que exista um tumor adrenal autônomo secretor de cortisol. Uma das vantagens do teste de estimulação com ACTH é a habilidade em identificar HAC

iatrogênico. Um cão com sinais clínicos e com teste laboratoriais de rotina sugestivo de HAC, com concentração de cortisol basal baixa ou normal e pouca ou nenhuma resposta ao ACTH exógeno é compatível com HAC iatrogênico (Feldman, 1997; Bichard e Sherding, 1998; Nelson, 1998).

O teste de resposta ao ACTH usualmente confirma um diagnóstico de HAC, mas não distingue confiavelmente a hiperplasia adrenocortical da neoplasia adrenocortical. Resultados semelhantes são obtidos em cães com tumores funcionais de adrenal, onde 55 a 60% apresentam resultados elevados na estimulação por ACTH. Uma porcentagem significativa (30 a 40%) dos cães hiperadrenais apresentam resultados normais no teste de estimulação com ACTH (Feldman, 1997).

A produção e secreção do ACTH endógeno são suprimidas pela excessiva liberação de cortisol por tumores adrenais funcionais, sendo detectadas baixas ou indetectáveis concentrações de ACTH nesses cães. A supressão do ACTH endógeno causa atrofia de tecido adrenocortical normal, contudo, devido a sua função autônoma, células neoplásicas apresentam receptores para o ACTH (Feldman, 1997).

Concentrações de cortisol basal e/ou pós-

estimulação com ACTH podem variar num mesmo animal quando o teste é realizado em tempos diferentes (Feldman, 1997).

2.6.3.4 Concentração de ACTH sérico

A mensuração da concentração do ACTH sérico tem sido útil e confiável para distinguir HHD e HAD. Tumores de adrenais funcionais e HAC iatrogênico devem suprimir a secreção de ACTH através do mecanismo normal de feedback negativo, enquanto que o HHD resulta em excessiva secreção de ACTH, levando à hipertrofia adrenocortical bilateral. O uso conjunto da concentração endógena de ACTH com o ultra-som de adrenal podem seguramente diferenciar entre o HHD e HAD, porém nenhum desses testes possui valor diagnóstico quando utilizados isoladamente (Feldman, 1997; Nelson, 1998).

A liberação de ACTH é feita em picos, e a concentração plasmática varia de minuto a minuto. Para diminuir os efeitos do estresse ou hora do dia, o sangue para dosagem de ACTH deve ser obtido entre 8 e 9 horas da manhã, e o cão ter sido hospitalizado durante a noite. A separação do plasma deve ser feita rapidamente, pois o ACTH é pouco estável em sangue fresco. As amostras devem ser centrifugadas e o

plasma deve ser congelado a -20°C logo após a coleta. O contato com vidro deve ser evitado devido à aderência do ACTH a este material. A concentração basal de ACTH em cães saudáveis tem média de 45 pg/mL, mas pode variar de 10 a 110 pg/mL (Feldman, 1997).

Concentrações endógenas de ACTH menores que 10 pg/mL em cães com HAC espontâneo é bastante sugestivo de tumor adrenocortical funcional. Aproximadamente 60% dos cães com tumor adrenocortical apresentam uma concentração de ACTH indetectável, e 40% têm valores de ACTH maior ou igual a 45 pg/mL é consistente com HHD, resultado obtido em 85 a 90% desses cães. Testes apropriados de triagem devem ser utilizados previamente para confirmar o diagnóstico de HAC (Feldman, 1997).

2.6.3.5 Avaliação do cortisol urinário

Tradicionalmente a mensuração da concentração de cortisol urinário coletado num período de 24 horas fornece uma avaliação integrada da elevada produção de hormônio no decorrer do tempo. Problemas de liberação episódica do cortisol, presente em ensaios plasmáticos podem ser evitados. Apesar de ser um teste seguro, é raramente utilizado em cães devido ao fato de ser

muito trabalhoso (Feldman, 1997; Nelson, 1998).

2.6.3.6 Avaliação da relação cortisol: creatinina urinária

A mensuração da relação cortisol: creatinina urinária de amostras colhidas casualmente é um teste relativamente sensível, contudo o teste não é específico, pois muitos cães com doenças não adrenais também apresentam resultados anormais, como no caso de Diabetes melitus, Diabetes insípido, piometra, hipercalcemia e insuficiência hepática (Feldman, 1997).

2.6.3.7 Teste de estimulação com CRH

O CRH hipotalâmico é comercialmente disponível e exerce efeito na concentração de ACTH e cortisol em cães com HAC. Uma única dose IV (1µg/Kg) de CRH aumenta a concentração de ACTH e cortisol em cães normais. Cães com HHD têm resposta exagerada com relação à concentração de cortisol, enquanto que não há aumento significativo na concentração de cortisol em cães com tumor adrenocortical (Feldman, 1997; Nelson, 1998).

2.7 Tratamento

O conhecimento da causa do HAC é ideal

para se estabelecer o tratamento, mas não é vital, mesmo porque a causa não é identificada em alguns casos. As opções médicas e cirúrgicas e a expectativa devem ser discutidas com o proprietários, que esperam que o seu animal retorne ao estado endócrino normal, mas deve-se explicar que isso nem sempre é possível, pois alguns cães podem apresentar excesso ou deficiência hormonal após o tratamento (Feldman, 1997; Nelson, 1998; Liberman, 2003).

Quando o Médico Veterinário não identifica a causa do HAC, uma alternativa é supor que o cão apresenta HHD, com hiperplasia adrenal bilateral que responde à terapia com Mitotane. De acordo com a resposta a medicação sugere-se qual seria a causa do HAC, visto que o HHD é facilmente controlado, enquanto que o HAD é relativamente resistente ao Mitotane (Feldman, 1997; Nelson, 1998; Liberman, 2003).

2.7.1 Tratamentos Cirúrgicos

a) Hiperadrecorticismo Adrenal Dependente

Uma vez diagnosticado o HAC e a presença de um tumor de adrenal, deve-se localizar o tumor e procurar por possíveis metástases. O ultrassom (US) é a melhor ferramenta para

a localização do tumor e para identificação de metástases abdominais. A cirurgia abdominal não deve ser considerada sem a realização de ultrassonografia abdominal e radiografia torácica. Tumores pequenos são frequentemente benignos e mais facilmente removíveis do que tumores grandes, com tamanho igual ao maior do que um rim normal (Fossum, 2001).

A secreção autônoma de cortisol pelo tumor adrenocortical causa diminuição da secreção de ACTH pela hipófise, resultando em significativa atrofia da zona reticular e fasciculada da adrenal não afetada. A supressão do ACTH endógeno pelo tumor também pode causar atrofia na zona glomerulosa, que sintetiza aldosterona, podendo ser esperado um hipoadrenocorticismismo agudo após a cirurgia de remoção do tumor. Assim que o tumor é identificado e retirado, realiza-se infusão de dexametasona IV na dose de 0,1 mg/kg por um período de 6 horas. Esta dose deve ser repetida duas a quatro vezes ao dia por via subcutânea. Após o período de recuperação da cirurgia, 48 a 72 horas após, deve-se ser substituída a administração parenteral de dexametasona por prednisolona 0,5 mg/kg por via oral duas vezes ao dia (BID), durante dois dias, com redução gradual da dose durante 2 a 3 meses (Feldman, 1997; Slatter, 1998; Fossum, 2001).

A concentração de sódio e potássio devem ser monitoradas após a cirurgia, sendo que concentrações menores que 138 mEq/L de sódio ou concentração de potássio maiores que 5,5 mEq/L podem indicar a necessidade de terapia com mineralocorticóide (Feldman, 1997; Fossum, 2001).

Devido ao grande número de complicações como má cicatrização, imunossupressão e tromboembolismo, o prognóstico da cirurgia é reservado (Feldman, 1997; Slatter, 1998; Fossum, 2001). Apesar disso, 80% de cães submetidos à cirurgia têm sobrevivido, com período de recuperação de aproximadamente 1 mês. A cirurgia de tumores adrenais não é recomendável quando há massa muito grande, quando há evidências de metástases ou quando o proprietário é relutante à cirurgia (Feldman, 1997; Nelson, 1998; Fossum, 2001).

b) Hiperadrecorticismo Hipófise Dependente

A hipofisectomia é descrita nos cães, mas é um procedimento raro na medicina veterinária devido a suas altas taxas de complicações e pela facilidade de tratamentos alternativos, como a adrenalectomia bilateral nos casos de hiperplasia adrenocortical bilateral induzida

por tumor hipofisário ou pela destruição da adrenal por medicamentos (Feldman, 1997).

2.7.2 Tratamentos clínicos

2.7.2.1 Terapia com Mitotane

O Mitotane ou o.p.'DDD (Lisodren®) é a melhor forma de tratamento para o HAC espontâneo. É uma potente droga adrenocorticolítica com efeito citotóxico no córtex adrenal, causando necrose seletiva na zona fasciculata e reticular da adrenal. Devido ao fato da zona glomerulosa ser relativamente resistente aos efeitos citotóxicos do medicamento, a secreção de aldosterona é normalmente preservada (Jericó, 1991; Feldman, 1997; Nelson, 1998; Liberman, 2001). O único outro efeito causado pela droga é uma moderada degeneração hepática com atrofia centrolobular e congestão (Feldman, 1997).

Um protocolo específico e monitorização da terapia com Mitotane são recomendados (Feldman, 1997). O tratamento é realizado em duas fases, a terapia de indução e manutenção (Jericó, 1991; Feldman, 1997; Nelson, 1998; Liberman, 2001).

a) Terapia de indução:

Hiperadrecorticismo Hipófise Dependente:
Os cães frequentemente respondem à terapia após 5 a 9 dias e normalmente tornam-se hipoadrenais se a medicação não for interrompida após o primeiro sinal de resposta. Qualquer cão diagnosticado como sendo HHD e que requeira mais de 21 dias consecutivos de tratamento com Mitotane deve ser cuidadosamente reavaliado. As possíveis explicações para a resistência à medicação podem ser: a medicação pode não estar sendo efetuada corretamente, a droga não está sendo absorvida pelo trato gastrointestinal, o cão tem HAD ou o diagnóstico está incorreto. Existem muitos fatores que devem ser reconhecidos pelos proprietários antes do início da terapia, incluindo o comportamento do cão, atividade, ingestão de água e apetite. Uma pequena porcentagem de cães respondem à droga em menos de 5 dias ou entre 9 e 21 dias. Cerca de 85% dos cães respondem dentro de 5 a 9 dias. Deve-se instruir o proprietário a fornecer um terço da alimentação diária do animal duas vezes ao dia (Feldman, 1997).

Esses cães frequentemente apresentam polifagia, e a redução de sua cota diária de alimentação promove aumento do apetite. Desse forma, o proprietário irá notar mais facilmente qualquer redução no apetite. O objetivo da terapia é interromper a

administração de Mitotane antes que o cão se torne anoréxico. A administração do Mitotane duas vezes ao dia durante as refeições aumenta sua absorção (Jericó, 1991; Feldman, 1997; Nelson, 1998; Liberman, 2001).

A terapia de indução começa com a administração do Mitotane na dose de 50 mg/kg dividida em duas vezes ao dia (25 mg/kg/BID) (Jericó, 1991; Feldman, 1997; Nelson, 1998; Liberman, 2001). A administração deve ser interrompida quando o cão demonstrar qualquer redução no apetite, o consumo de água for menor que 60 mL/kg por dia, houver emese, diarreia ou apatia, significando o final da terapia de indução. Além do contato diário por telefone, o Médico Veterinário deve examinar o animal 8 a 9 dias após o início da terapia (Feldman, 1997). Nesse momento deve ser realizado a anamnese, exame físico e teste de estimulação com ACTH. Deve-se interromper a terapia até que se avalie o resultado do teste de estimulação com ACTH (Jericó, 1991; Feldman, 1997; Nelson, 1998; Liberman, 2001).

O objetivo da terapia é promover melhora clínica. Uma boa resposta no teste é indicada por uma concentração plasmática de cortisol pré e pós ACTH menor que 5

mg/dL. Se o cão apresentar resposta do teste de estimulação normal ou exagerada após 8 a 9 dias de terapia, a medicação diária deve ser mantida por mais 3 a 7 dias. A resposta ao teste de estimulação deve ser checada a cada 7 a 10 dias até a concentração plasmática de cortisol pós-ACTH atingir valores menores que 5 µg/dL. Geralmente não são necessários vários testes de estimulação, pois 85% dos cães respondem durante a fase inicial de 5 a 9 dias de medicação (Feldman, 1997).

A terapia com glicocorticóides pode ser instituída tanto na fase de indução quanto na fase de manutenção da terapia com Mitotane caso haja alguma emergência, e também em situações de estresse, como doença, trauma ou cirurgias eletivas. A prednisolona pode ser administrada na dose de 0,5 a 1 mg/Kg por 2 dias. Após resposta adequada, os esteróides devem ser diminuídos gradativamente por 10 a 14 dias (Jericó, 1991; Feldman, 1997; Nelson, 1998; Liberman, 2001).

A atividade citolítica do Mitotane teoricamente não atinge a zona glomerulosa da adrenal, e, portanto, não atua na secreção de mineralocorticóides. Entretanto, cães que desenvolverem distúrbios eletrolíticos ou seja aumento de potássio e diminuição de sódio apresentam deficiência de

mineralocorticóides. Esses cães requerem terapia tanto com glicocorticóides como mineralocorticóides. A deficiência de glicocorticóide geralmente é transitória. O hipoadrenocorticismo por deficiência de glicocorticóides e mineralocorticóides em cães tratados com Mitotane pode ser permanente (Jericó, 1991; Feldman, 1997; Nelson, 1998; Liberman, 2001).

As falhas na resposta ao tratamento são raras mas podem ocorrer nas seguintes situações: cão com tumor adrenocortical resistente aos efeitos citotóxicos do Mitotane; medicação com perda da potência, sendo necessária a substituição por um novo frasco; medicação não realizada junto com a alimentação, causando redução na absorção; diagnóstico incorreto ou casos de HAC iatrogênico; animal com resistência ao Mitotane, respondendo à terapia somente após 14 dias ou mais ou necessitando de 100 a 150 mg/Kg/dia de Mitotane; rápida metabolização da droga, como ocorre na administração conjunta com fenobarbital - que estimula a metabolização hepática; ou o não fornecimento da medicação de forma adequada pelo proprietário (Feldman, 1997)

Hiperadrecorticismo Adrenal Dependente:

O tratamento ideal para cães que

apresentam tumores adrenocorticais funcionais é a remoção cirúrgica do tumor. Contudo, alguns cães apresentam tumores inoperáveis ou metástases, estão inabilitados em sofrer procedimentos cirúrgicos ou possuem proprietários relutantes à cirurgia((Jericó, 1991; Feldman, 1997; Nelson, 1998; Liberman, 2001).

O Mitotane pode ser utilizado nesses casos. O protocolo é semelhante ao utilizado nos cães com HHD, usando a mesma dose inicial de 50 mg/kg/dia, dividido em duas vezes ao dia. Se, após 7 a 10 dias de tratamento, o teste de resposta ao ACTH não revelar uma concentração de cortisol ideal ($< 5 \mu\text{g/dL}$), a dose inicial deve ser mantida por mais 7 a 10 dias. Se num segundo teste o valor ainda não estiver ideal, faz-se a medicação por mais 7 a 10 dias com a mesma dose ou pouco maior. Aproximadamente 60% dos cães com HAD apresentam uma boa resposta ao tratamento (Jericó, 1991; Feldman, 1997; Nelson, 1998; Liberman, 2001).

b) Terapia de manutenção

A terapia de manutenção deve ser iniciada ao término da terapia de indução, que é identificada pelos sinais clínicos e pelo teste de estimulação com ACTH(Jericó,

1991; Feldman, 1997; Nelson, 1998; Liberman, 2001). Em cães com HHD, o Mitotane não afeta a hipófise anormal, portanto persiste a secreção excessiva de ACTH. Falhas na terapia causam um novo crescimento das adrenais com retorno dos sinais clínicos de HAC (Feldman, 1997).

Cães que respondem à terapia de indução com Mitotane em até 9 dias, ou que apresentam a com concentração plasmática de cortisol pós estimulação com ACTH entre 1 e 4 µg/dL, devem ser tratados com a terapia de manutenção com Mitotane na dose de 25 mg/kg a cada 7 dias. Aqueles cães que respondem a terapia após 10 dias ou que apresentam concentração plasmática de cortisol pós estimulação com ACTH maior que 4 µg/dL devem receber 50mg/kg a cada 7 dias. Sempre que possível, as dosagens devem ser divididas em 4 a 7 dias da semana. Quando a concentração plasmática de cortisol após estimulação com ACTH estiver menor que 1 µg/dL, se o cão exibir sinais de apatia e anorexia, a terapia com Mitotane deve ser interrompida transitoriamente e a dose reduzida (Feldman, 1997).

O teste de estimulação com ACTH deve ser realizado 1 a 3 meses após o início da terapia de manutenção. Se o resultado da concentração plasmática de cortisol

ultrapassar de 4 a 5 µg/dL, a dosagem de Mitotane deve ser aumentada, e se estiver além de 22 µg/dL, a terapia com Mitotane deve ser diária, assim como na fase de indução (Feldman, 1997).

Reações adversas resultam da sensibilidade à droga ou de sua administração excessiva com subsequente desenvolvimento de deficiência de glicocorticóides e, se grave, de mineralocorticoides. A reação mais comum do Mitotane é a irritação gástrica e vômitos logo após a administração. Se o distúrbio gástrico for causado por sensibilidade à droga e não pela terapia estar completa, dividir a dose posteriormente e ou aumentar o intervalo de tempo entre administrações para ajudar a diminuir os vômitos. Em alguns cães pode ser necessário interromper a medicação por alguns dias (Jericó, 1991; Feldman, 1997; Nelson, 1998; Liberman, 2001).

2.7.2.2 Terapia com Cetoconazol

O cetoconazol é uma droga antimicótica de largo espectro, com pequena incidência de toxicidade, que causa inibição reversível da esteroidogênese adrenal. A administração de pequenas doses dessa droga leva a uma redução significativa da concentração sérica de andrógenos, e em altas doses a secreção

de cortisol é suprimida (Feldman, 1997; Liberman, 2001).

O cetoconazol é administrado na dose de 5 mg/Kg/BID por 7 dias. Caso não se note alteração do apetite ou icterícia, a dose pode ser aumentada para 10 mg/Kg/BID. Após 14 dias de tratamento deve ser realizado o teste de estimulação com ACTH. Se o resultado não tiver satisfatório, pode-se aumentar a dose para 15 mg/Kg/BID. A dose requerida deve ser baseada na opinião do proprietário, exame físico, exames complementares, e monitoração pelo teste de estimulação com ACTH (Feldman, 1997; Liberman, 2001).

O resultado do tratamento tem como objetivo promover uma concentração de cortisol plasmático pré e pós a administração de ACTH menor que 5 µg/dL. A remissão dos sinais clínicos geralmente requer doses de 30 mg/Kg por dia. Dados laboratoriais demonstram que 80% dos cães tratados com cetoconazol apresentam uma rápida redução na concentração de cortisol. Os efeitos colaterais, apesar de raramente ocorrerem, incluem vômito, anorexia, diarreia e aumento transitório das enzimas hepáticas. A maior desvantagem do uso desta droga é por apresentar alto custo, falha na resposta em alguns cães e necessidade de ser

administrada duas vezes ao dia indefinitivamente (Feldman, 1997).

O uso do cetoconazol torna-se vantajoso devido aos mínimos efeitos de toxicidade e por não afetar a produção de mineralocorticóides. É frequentemente usado para estabilizar pacientes antes da cirurgia e pode ser utilizado no lugar do Mitotane nos casos de tumor de adrenal malignos, grandes ou invasivos (Feldman, 1997).

2.7.2.3 Outras Drogas

Outras drogas já foram utilizadas com o intuito de tratamento do hiperadrecorticismo, porém sem efeito promissor caíram em desuso, como por exemplo a Bromocriptina, Selegiline e a Ciproheptadina.

O Trilostane por sua vez ainda que necessite de terapia diária tem se mostrado uma alternativa ao Mitotane, este tem efeito inibitório na síntese de glicocorticóides pela glândula adrenal. Apesar de seu efeito mostrar-se promissor, este fármaco foi testado em um número muito pequeno de animais, fazendo necessário maiores estudos sobre seus efeitos adversos.

3 CONCLUSÕES

O HAC hipofisário representa aproximadamente 80% dos casos de HAC em cães. É uma doença endócrina comumente encontrada em cães, acometendo geralmente animais de meia idade a idosos. Os sinais clínicos mais comuns em HAC são: poliúria, polidipsia, polifagia, respiração ofegante, fraqueza da musculatura abdominal, alopecia e hiperpigmentação da pele. Os testes realizados para confirmar o HAC são: teste da supressão com baixa dose de Dexametasona e teste da supressão com alta dose de Dexametasona. Atualmente o fármaco de escolha para o tratamento de

HAC espontâneo é o Mitotano (Lisodren®), ele provoca necrose seletiva das zonas do córtex adrenal. O tratamento para o HAC adrenocortitrófico é indicado caso o tratamento cirúrgico não seja possível ou em caso de doença residual após adrenalectomia.

O Médico Veterinário deve ter seus conhecimentos sobre os meios de diagnóstico e tratamento muito bem fundamentados para se obter o melhor resultado na resolução da doença, sendo indicado um tratamento diferenciado a esses pacientes com a participação ativa do proprietário e consultas regulares.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFIAS

AL-SAADI, N.; DIEDERICH, S.; OELKERS, W. A very high dose dexametasone suppression test for differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology*, Oxford, v. 48, n.1, p. 45-51, 1998.

BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. *Clínica de Pequenos Animais*. 3. ed. São Paulo: Roca, 1998. p. 294- 307.

FELDMAN, E. C. Hiperadrecorticismo In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E.C.

Tratado de Medicina Interna Veterinária. 4. ed. São Paulo: Manole, 1997. p. 2123-2176.

FOSSUM, T. W. *Cirurgia de Pequenos Animais*. 2 ed. São Paulo: Roca, 2001.

ISIDORI, A. *et al.* Discriminatory value of the low-dose dexametasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *The journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Chevy Chase-USA, v. 88, n.11, p. 5299-5306, 2003.

JERICÓ, M. M. Uso do op'DDD no Hiperadrecorticismo em canino: Relato de 9 casos. In: CONFERENCIA ANUAL DA SOCIEDADE PAULISTA DE MEDICINA VETERINÁRIA, 46., 1991, São Paulo... *Anais*. São Paulo, [s.n.], 1991. p. 11.

SLATTER. *Manual de Cirurgia de Pequenos Animais*. 2. ed. São Paulo: Manole, 1998.

KAPLAN, A. J.; PETERSON, M. E.; KEMPRRAINEN, R. J. Effects of disease on the results of diagnostic tests for use in detecting hyperadrecorticismo in dog. *Journal of Animal Veterinary Medical Association*, Schaumburg, v. 207, n.4, p. 445-451, 1995.

KERR, M. G. *Exames Laboratoriais em Medicina Veterinária: Bioquímica Clínica e Hematologia*. 2. ed. São Paulo: Roca, 2003.

LIBERMAN, B. Papel da Terapia Medicamentosa na Síndrome de Cushing. *Arq. Bras. Endocrinol. e Metab.* Botucatu, v. 7, n. 47, p. 381-387, 2003.

MULLER, H. G.; KIRK, R. W.; SCOTT, D. W. *Dermatologia de Pequenos Animais*. 3. ed. São Paulo: Manole, 1985. p. 537-550.

NELSON, R. W. Distúrbios da Glândula Adrenal. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 3. ed. Rio de Janeiro: Mosby- Elsevier, 1998. p. 745- 763.